

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-119127

(43)Date of publication of application : 23.04.2003

(51)Int.Cl.

A61K 31/09
A23L 1/30
A61K 9/14
A61K 9/20
A61K 9/48
A61K 31/122
A61K 47/04
A61K 47/10
A61K 47/14
A61K 47/18
A61K 47/20
A61K 47/22
A61K 47/24
A61K 47/26
A61K 47/34
A61K 47/46
A61P 9/04
A61P 25/28
A61P 37/08

(21)Application number : 2001-312180

(71)Applicant : KANEGAFUCHI CHEM IND CO LTD

(22)Date of filing : 10.10.2001

(72)Inventor : FUJII KENJI
KAWABE TAIZO
SAKAMOTO YOSHITOMO
HOSOE KAZUNORI
HIDAKA TAKAYOSHI

(54) STABLE PREPARATION OF REDUCED COENZYME Q

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide various conditions by which a reduced coenzyme Q can be maintained stably against oxidation when preparing a preparation containing the reduced coenzyme Q considered to have high utility for maintaining human health, more preferably Q10 as an essential component.

SOLUTION: Additives such as an antioxidant and preservation conditions for stably maintaining the reduced coenzyme Q against the oxidation are discovered by carrying out various examinations as the preparation and preservation of the preparation containing the reduced coenzyme Q.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 23.08.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-119127

(P2003-119127A)

(43) 公開日 平成15年4月23日 (2003. 4. 23)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームト [*] (参考)
A 6 1 K 31/09		A 6 1 K 31/09	4 B 0 1 8
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	Z 4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/14		A 6 1 K 9/14	4 C 2 0 6
9/20		9/20	
9/48		9/48	

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-312180(P2001-312180)

(22) 出願日 平成13年10月10日 (2001. 10. 10)

(71) 出願人 000000941

鐘淵化学工業株式会社

大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号

(72) 発明者 藤井 健志

兵庫県神戸市北区花山中尾台2丁目5-11

(72) 発明者 川辺 泰三

兵庫県姫路市飾磨区下野田1-7-203

(72) 発明者 坂本 美朝

大阪府茨木市下穂積4-13-116

(72) 発明者 細江 和典

兵庫県高砂市西畑3-8-17

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 安定な還元型補酵素Q製剤

(57) 【要約】

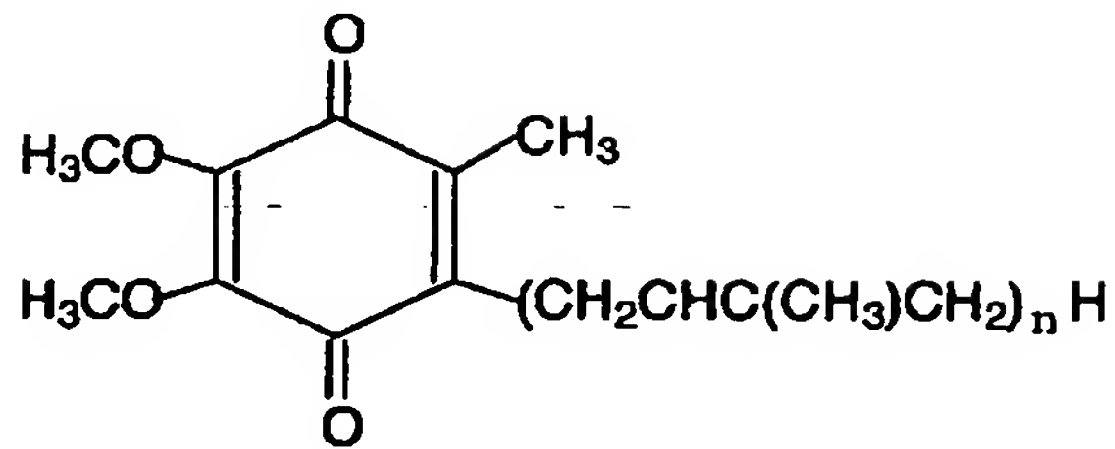
【課題】 ヒトの健康維持に関して有用性が高いと考えられる還元型補酵素Q、より好ましくはQ10を主成分とした製剤の作製に関して、還元型補酵素Qを酸化に対して安定に維持することの出来る種々の条件を提供することを課題とする。

【解決手段】 還元型補酵素Qを含有する製剤の作製および保存に関して、種々の検討を行った結果、還元型補酵素Qを酸化に対して安定的に維持するために適した抗酸化剤などの添加物および保存条件を見出した。

【特許請求の範囲】

【請求項1】下記式(1)

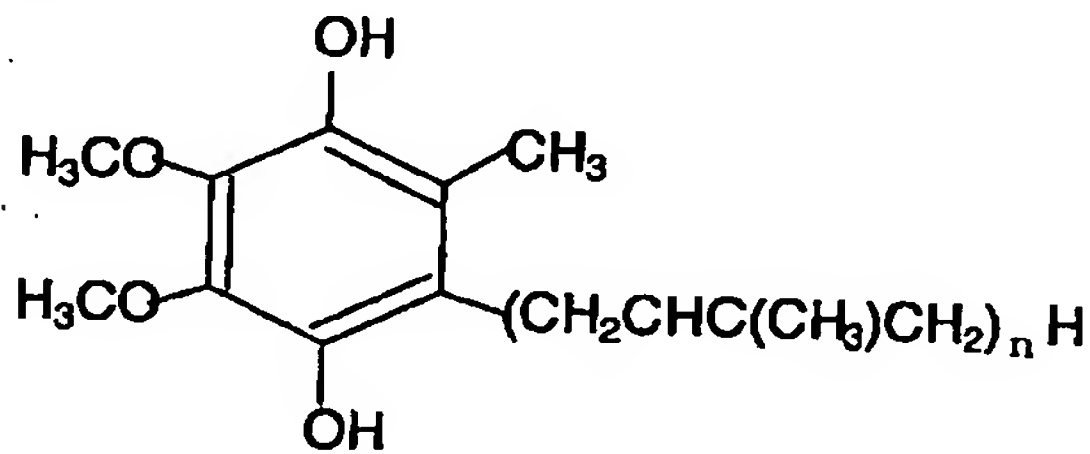
【化1】



(1)

(式中nは1~12の整数を表す)で表される酸化型補酵素Qおよび下記式(2)

【化2】



(2)

(式中nは1~12の整数を表す)で表される還元型補酵素Qを有効成分とし、還元型補酵素Qを酸化に対して安定的に維持できることを特徴とする経口製剤。

【請求項2】補酵素Qが補酵素Q₁₀であることを特徴とする請求項1記載の経口製剤。

【請求項3】請求項1に記載の経口製剤であって、その経口製剤が医薬品、健康食品であるところの製剤。

【請求項4】請求項1に記載の製剤であって、抗酸化物質及び/又は抗酸化酵素を含有する製剤。

【請求項5】請求項4の製剤であって、抗酸化物質がビタミンE、ビタミンE誘導体、ビタミンC、ビタミンC誘導体、プロブコール、リコペン、ビタミンA、カロテノイド類、ビタミンB、ビタミンB誘導体、クエン酸、クエン酸誘導体、フラボノイド類、ポリフェノール類、グルタチオン、セレン、チオ硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物であるところの組成物。

【請求項6】請求項4の製剤であって、抗酸化酵素がスーパーオキシドディスムターゼ(SOD)、グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、グルタチオン還元酵素、カタラーゼ、アスコルビン酸ペルオキシダーゼ、およびこれらの混合物であるところの製剤。

【請求項7】キレート剤として、エチレンジアミンテトラ酢酸およびその塩、エチレンジアミンジ酢酸およびその塩、ヒドロキシイミノジ酢酸およびその塩、ヒドロキシエチルエチレンジアミンテトラ酢酸およびその塩、ジ

エチレントリアミンペンタ酢酸およびその塩、ニトリロトリ酢酸およびその塩、トリエチレントトラアミンヘキサ酢酸およびその塩、ジカルボキシメチルグルタミン酸テトラナトリウム塩、ジヒドロキシメチルグリシン、

1、3-プロパンジアミンテトラ酢酸およびその塩、1、3-ジアミノ-2-ヒドロキシプロパンテトラ酢酸およびその塩、グルコン酸ナトリウム塩、ヒドロキシエタンジホスホン酸、ニトリロトリス、ホスホノブタントリカルボン酸をさらに含有することを特徴とする請求項1又は請求項4記載の経口製剤。

【請求項8】請求項1から7の経口製剤であって、その形態が錠剤、カプセル剤、散剤、ソフトカプセル剤である製剤。

【請求項9】請求項1から8の製剤の作製および/または保存に関して、窒素あるいは不活性気体を用いることを特徴とする保存方法。

【請求項10】請求項1から8の製剤を4℃以下の低温で保存する事を特徴とする保存方法。

【請求項11】請求項8のカプセル剤に関して、カプセルをシールすることを特徴とするカプセル製剤。

【請求項12】請求項1から11の製剤を、家畜、ペットなどの動物用として用いる方法。

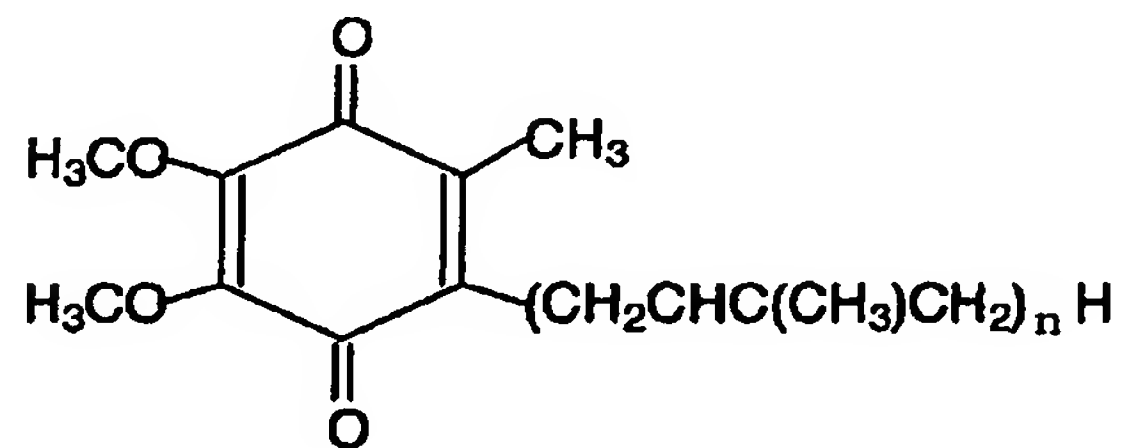
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、下記式(1)および下記式(2)で表される補酵素Qを有効成分とし、下記式(2)で表される還元型補酵素Qを安定に維持できる製剤に関する(式中nは1~12の正数を表す)。

【0002】

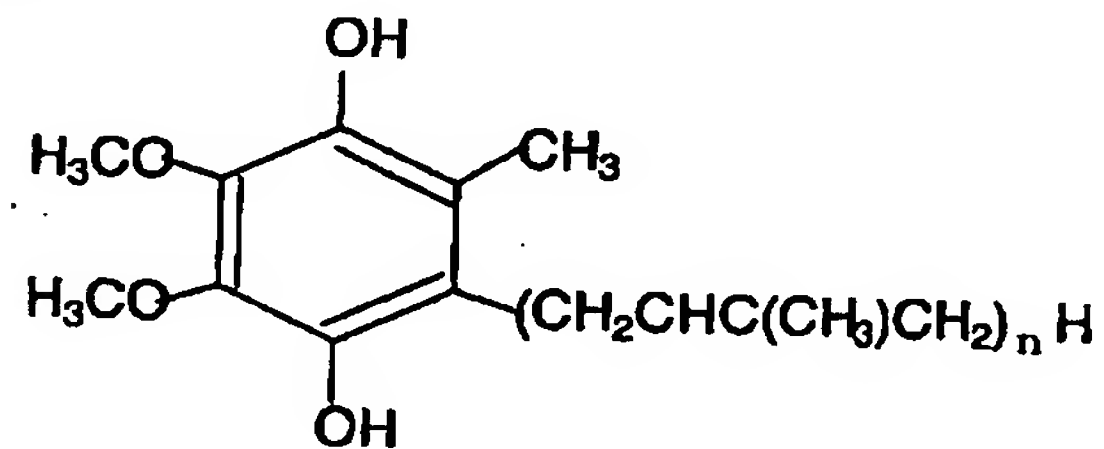
【化3】



(1)

【0003】

【化4】



(2)

【0004】

【従来の技術】補酵素Qは、細菌から哺乳動物まで広く生体に分布する必須成分である。ヒトでは、補酵素Qの側鎖が繰り返し構造を10個持つ、補酵素Q₁₀が主成分であることが知られている。補酵素Q₁₀は、生体内の細胞中におけるミトコンドリアの電子伝達系構成成分として存在する生理学的成分であり、生体内において酸化と還元を繰り返すことで電子伝達系における伝達成分としての機能を担っている。補酵素Qは生体において、エネルギー生産、膜安定化および抗酸化活性を示すことから、その有用性は広く知られている。補酵素Q₁₀は、ヒトの体内で生合成される分子であるが、加齢と共に生合成量が低下すること、あるいは様々な疾患における生体中の補酵素Q₁₀量の減少が報告されている(Yamagami, Tet al. Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q10. Elsevier/North-Holl and Biomedical Press Vol. 3, 79, 1981)。このような疾患では、外部からの補酵素Q₁₀の供給が良好な結果をもたらしている。更に、罹患時だけではなく老人あるいは肉体的に疲労したときなど、平常時でも補酵素Q₁₀の補給が必要であると考えられている。

【0005】補酵素Q₁₀のうち、酸化型補酵素Q₁₀は、鬱血性心不全薬として医薬用途に用いられている。医薬用途以外では、ビタミン類同様、栄養剤、栄養補助剤、更に、痴呆症などの老人性の疾患、アレルギー疾患に対する有効性、あるいは運動能力の増加なども報告されており、また、その安全性が高いことから有用な栄養補給の手段といえる。しかし、問題点として補酵素Qが疎水性の分子であるため経口吸収性が悪く、十分な効果が得られにくいため期待されたほどの効果が得られていないのが現状である。

【0006】補酵素Qの実際の用途には全て酸化型補酵素Q₁₀が使用されている。これは還元型補酵素Q₁₀が酸化を受けやすく、還元型補酵素Q₁₀を安定的に維持できる製剤処方および保存方法が不明であったことによる。そのため還元型補酵素Q₁₀の利用は科学分野での研究用のみに限定されてきた。我々は以前に、特開平10-109933において、酸化型補酵素Q₁₀単独に比較して、還元型補酵素Q₁₀が共に存在することで補酵素Q₁₀の経口吸収性が高まることを開示し、種々の用途に対して還元型補酵素Q₁₀の利用が経口吸収性を上げるために極めて効果的であることを示したが、還元型補酵素Q₁₀を酸化に対して安定的に維持できる方法については明らかでなかった。今回の発明は、還元型補酵素Q₁₀を安定的に維持できる製剤処方およびその保存方法に関するものである。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】補酵素Qは、生体のエ

ネルギー生産および抗酸化活性による酸化ストレスなどからの身体の防護に有用であると考えられている物質であるが、実際に使用されている酸化型補酵素Q₁₀は疎水性であるため経口吸収性が悪く、十分な効果が得られていなかった。上記補酵素Qを効率的に体内へ吸収させるためには還元型補酵素Q₁₀の利用が効果的であるとの報告はあるが、還元型補酵素Q₁₀を酸化に対して安定的に維持できる製剤処方および保存方法は知られていなかったため実用には供されていなかった。本発明は、還元型補酵素Qを有効成分とし、酸化安定性に優れた組成物を提供することにより、還元型補酵素Qの効果的な利用を可能とするものである。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記課題を解決すべく、還元型補酵素Qを含有する組成物を安定的に維持するための処方、保存条件を種々検討した結果、還元型補酵素Qを安定的に維持できる条件を見出し、還元型補酵素Qを含有する組成物を実用的なものとした。

【0009】

【発明の実施の形態】還元型補酵素Qを得る方法としては特に限定されず、例えば、合成、発酵、天然物からの抽出等の従来公知の方法により補酵素Qを得た後、クロマトグラフィーにより流出液中の還元型補酵素Q区分を濃縮する方法などを採用することが出来る。この場合においては、必要に応じて上記補酵素Qに対し、水素化ほう素ナトリウム、亜ジチオン酸ナトリウム(ヒドロサルファイトナトリウム)等の一般的な還元剤を添加し、常法により上記補酵素Q中に含まれる酸化型補酵素Qを還元して還元型補酵素Qとした後にクロマトグラフィーによる濃縮を行っても良い。また、既存の高純度補酵素Qに上記還元剤を作用させる方法によっても得ることが出来る。

【0010】本発明の組成物においては、還元型補酵素Qの補酵素Q全量に対する割合はその用途により適宜決定できるものであるが、補酵素Qの20重量%以上が望ましい。更に望ましくは40重量%以上である。還元型補酵素Qの割合を必要以上に高める必要はなく、通常は補酵素Q全体の95%以下でよい。

【0011】本発明でいう健康食品とは、人あるいは動物が健康の維持あるいは改善を目的として摂取する食品をいう。健康食品の同義語として、サプリメント、ダイエットリーサプリメント、機能性食品、栄養補助食品、栄養食品がある。

【0012】本発明の製剤の剤型としては特に限定されず、例えば、粉末剤であってもよく、結合剤を加えて顆粒剤としてもよく、粉末をコーティング剤でコーティングしてもよく、粉末剤あるいは顆粒剤、あるいはコーティング剤をカプセルに充填してカプセル剤としてもよい。また、天然油、油状の高級脂肪酸、高級脂肪酸モノグリセライド、界面活性剤またはこれらの混合物などを

加え、油状のまま充填してソフトカプセル剤とすることもできる。この場合においては、ゼラチンを主体としたものまたはその他の水溶性高分子物質を主体としたもの等を使用することもできる。また、このようなカプセルにはマイクロカプセルも含まれる。

【0013】この時に用いることが出来る抗酸化剤としては、クエン酸、クエン酸誘導体、ビタミンC、ビタミンC誘導体、プロブコール、リコペン、ビタミンA、カロテノイド類、ビタミンB、ビタミンB誘導体、フラボノイド類、ポリフェノール類、グルタチオン、セレン、チオ硫酸ナトリウム、ビタミンE、ビタミンE誘導体、スーパーオキシドディスムターゼ（SOD）、グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、グルタチオン還元酵素、カタラーゼ、アスコルビン酸ペルオキシダーゼ、およびこれらの混合物が挙げられる。

【0014】また、キレート剤としては、エチレンジアミンテトラ酢酸およびその塩、エチレンジアミンジ酢酸およびその塩、ヒドロキシイミノジ酢酸およびその塩、ヒドロキシエチルエチレンジアミンテトラ酢酸およびその塩、ジエチレントリアミンペンタ酢酸およびその塩、ニトリロトリ酢酸およびその塩、トリエチレントトラアミンヘキサ酢酸およびその塩、ジカルボキシメチルグルタミン酸テトラナトリウム塩、ジヒドロキシメチルグリシン、1,3-プロパンジアミンテトラ酢酸およびその塩、1,3-ジアミノ-2-ヒドロキシプロパンテトラ酢酸およびその塩、グルコン酸ナトリウム塩、ヒドロキシエチルイデンジホスホン酸、ニトリロトリス、ホスホノブタントリカルボン酸、およびこれらの混合物が挙げられる。

【0015】本発明の組成物には、更に、上記還元型補酵素Qの他に薬剤学的に許容される他の製剤素材を、常法により適宜添加混合してもよい。このようなものとしては特に限定されず、例えば、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、コーティング剤、着色剤、凝集防止剤、吸収促進剤、溶解補助剤、安定化剤などが挙げられる。

【0016】上記賦形剤としては特に限定されず、例えば、白糖、乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、マンニトール、結晶セルロース、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、などが挙げられる。上記崩壊剤としては特に限定されず、例えば、澱粉、寒天、クエン酸カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、デキストリン、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、トラガント等が挙げられる。上記滑沢剤としては特に限定されず、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が挙げられる。上記結合剤としては特に限定されず、例えば、エチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、トラガント、シェラック、ゼラチン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ポリビニル

アルコール、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ソルビトール等が挙げられる。上記コーティング剤としては特に限定されず、アラビアゴム、オパドライ、カゴソウ、カスターワックス、カルボキシビニルポリマー、カルメロース、含水二酸化ケイ素、ケイ酸マグネシウム、酢酸ビニル樹脂、ステアリン酸、セタノール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が挙げられる。上記着色剤としては特に限定されず、例えば、医薬品に添加することが許可されているものなどを使用することが出来る。上記凝集防止剤としては特に限定されず、例えばステアリン酸、タルク、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ酸などが挙げられる。上記吸収促進剤としては特に限定されず、例えば高級アルコール類、高級脂肪酸類、グリセリン脂肪酸エステルなどの界面活性剤などが挙げられる。上記溶解補助剤としては特に限定されず、例えばフマル酸、コハク酸、りんご酸などの有機酸などが挙げられる。上記安定化剤としては特に限定されず、例えば安息香酸、安息香酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エチルなどが挙げられる。

【0017】本発明の補酵素Qを含有する組成物を作製する際の還元型補酵素Qの含有量、剤型、保存方法および保存形態は、医薬品、健康食品、疲労回復剤、食品、動物用医薬品、動物用食品などの用途に応じて適宜決定できる。剤型としては、望ましくはソフトカプセル剤がよい。また、粉末剤として用いる場合には、コーティング剤によるコーティングがより望ましい。カプセルに充填する場合にはカプセルシールをすることがより望ましい。これらの剤型のいずれを選択するかは、目的とする還元型補酵素Qの含有量、用途、保存方法などにより適宜決定できる。また、抗酸化物質、抗酸化酵素、キレート剤など安定化を目的として添加される物質の添加量は、用途にもよるが概ね補酵素Qの0.01~100倍量が望ましい。更に望ましくは、0.1~10倍量である。

【0018】

【実施例】以下に実施例及び製剤例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例および製剤例のみに限定されるものではない。

【0019】（実施例1）粉末状の還元型補酵素Q₁₀を封入した無色ゼラチンカプセルに対して23℃で光と保存空気の酸化安定性に対する影響を調べた。還元型補酵素Q₁₀量はHPLCで定量した。その結果、23℃、通常の空気中で保存したゼラチンカプセル中の還元型補酵素Q₁₀粉末は経日的に酸化が進行し、2週間後には遮光の有無に係らず約30%にまで還元型が減少し、70日後には殆どが酸化型に酸化された。しかし、窒素置換あるいはポンプにより空気を除去した場合には、70日後でも殆ど酸化を受けなかった（還元型の割合：約95%）。この結果は、空気中の酸素が還元型補酵素Q₁₀の酸化に重要な役割を果たしており、還元型補酵素Q₁₀粉

末の保存には、窒素置換あるいは空気除去が有効であることを示している。

【0020】(実施例2) 遮光、空气中という条件下で、還元型補酵素 Q_{10} カプセルの酸化に対する保存温度の影響を -20°C 、 4°C 、 23°C について調べた。その結果、 -20°C で保存することにより、空气中に保存していても30日後の残存率が91%と酸化を防止できることが判った。また、 4°C 保存でも、その酸化は大幅に防止でき、還元型補酵素 Q_{10} は、30日後で72%が還元型のままで存在した。それに対して 23°C では26%にまで還元型が減少した。この結果は、低温条件下で保存することにより、還元型補酵素 Q_{10} の酸化が防止できることを示している。

【0021】(実施例3) 粉末状の還元型補酵素 Q_{10} をゼラチンカプセルミニに入れ、カプセルの接合部を2%ゼラチン水溶液を用いてシールした後、 23°C 、空気中で保存した。その結果、シールしたゼラチンカプセルミニでは、空気保存でも28日まで殆ど酸化が進まず、還元型が91%であった。この結果からシールしたゼラチンカプセルに還元型補酵素 Q_{10} を封入することにより、還元型補酵素 Q の酸化は防止できることが判った。

【0022】(実施例4) 還元型補酵素 Q_{10} カプセルに対する抗酸化剤の効果を検討した。各抗酸化剤は5%の添加量で混合してカプセルに充填した。保存温度は 23°C で空気保存し、還元型補酵素 Q_{10} の安定化に対する抗酸化剤の効果を調べた。1週間後、抗酸化剤を入れない場合は、59%まで還元型が減少したが、クエン酸では78%、チオ硫酸ナトリウムでは91%、アスコルビン酸では82%まで還元型が維持できていた。この結果、抗酸化剤を添加することで還元型補酵素 Q_{10} の安定化効果が見られることが判った。

【0023】(製剤例1) (散剤) 還元型補酵素 Q_{10} をプロパノールに溶解し、次いでこれを微結晶セルロースに吸着させた後、減圧下で乾燥した。これを窒素気流下

還元型補酵素 Q_{10}	20重量部
トウモロコシ澱粉	25重量部
乳糖	15重量部
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10重量部
微結晶セルロース	40重量部
ポリビニルピロリドン	5重量部
ステアリン酸マグネシウム	3重量部
タルク	10重量部

【0028】

【発明の効果】本発明の組成物は上述の構成よりなるの

でトウモロコシ澱粉およびアスコルビン酸と混合し、散剤とした。

【0024】

還元型補酵素 Q_{10}	10重量部
微結晶セルロース	40重量部
トウモロコシ澱粉	55重量部
アスコルビン酸	20重量部

(製剤例2) (カプセル剤) 製剤例1と同様に散剤を作製した後、常法によりゼラチンカプセルに充填した。充填したカプセルはシールをした後、窒素雰囲気下でパッキングし、冷蔵保存した。

【0025】

還元型補酵素 Q_{10}	20重量部
微結晶セルロース	40重量部
トウモロコシ澱粉	20重量部
乳糖	65重量部
ステアリン酸マグネシウム	3重量部
ポリビニルピロリドン	2重量部

(製剤例3) (ソフトカプセル剤) 大豆油を 50°C に加温し、同温度で溶解した還元型補酵素 Q_{10} を加えて溶解した。これを常法によりソフトカプセル化した。

【0026】

還元型補酵素 Q_{10}	50重量部
大豆油	350重量部

(製剤例4) (錠剤) 還元型補酵素 Q_{10} をプロパノールに溶解し、これを微結晶セルロースに吸着させた後、減圧下で乾燥した。これに窒素雰囲気下でトウモロコシ澱粉、乳糖、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウムを混合し、次いでポリビニルピロリドンの水溶液を結合剤として加えて常法により顆粒化した。これに滑沢剤としてタルクを加えて混合した後、錠剤に打錠した。錠剤は窒素雰囲気下でパッキングした。

【0027】

還元型補酵素 Q_{10}	20重量部
トウモロコシ澱粉	25重量部
乳糖	15重量部
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10重量部
微結晶セルロース	40重量部
ポリビニルピロリドン	5重量部
ステアリン酸マグネシウム	3重量部
タルク	10重量部

で、還元型補酵素 Q_{10} の酸化安定性に優れた補酵素 Q 製剤が実用化できる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ド (参考)
A 6 1 K	31/122	A 6 1 K	31/122
	47/04		47/04
	47/10		47/10
	47/14		47/14
	47/18		47/18
	47/20		47/20
	47/22		47/22
	47/24		47/24
	47/26		47/26
	47/34		47/34
	47/46		47/46
A 6 1 P	9/04	A 6 1 P	9/04
	25/28		25/28
	37/08		37/08

(72)発明者 日高 隆義
兵庫県神戸市垂水区本多間 2-21-8

F タ-ム (参考) 4B018 MD08 ME02 ME06 ME07
4C076 AA30 AA36 AA53 AA56 BB01
CC01 CC07 CC21 DD24 DD34
DD37 DD41 DD43 DD51 DD59
DD61 DD62 DD63 DD67 EE16
EE17 EE31 EE38 EE42 EE60
FF03 FF63
4C206 AA01 CA34 CB27 KA01 MA02
MA03 MA04 MA05 MA10 MA13
MA14 MA55 MA57 MA63 MA72
NA03 NA11 ZA15 ZA36 ZB13
ZC21 ZC52